

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(4,000円)

特 許 願 (3)(後記号ナシ)

昭和50年7月21日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発明の名称

シクロヘキサン誘導体の製造法

2. 発明者

住所 福岡県築上郡吉富町大字広津 1336
氏名 津 田 宣 哲

(ほか 4 名)

3. 特許出願人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 田 坂 元 祐

4. 代理人 〒541

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏名 弁理士(6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
- (2) 委 任 状 1 通
- (3) 特許願副本 1 通

方式 査

50 089539

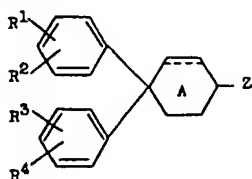
明 細 書

1. 発明の名称

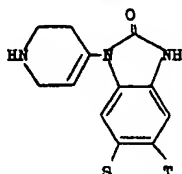
シクロヘキサン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式



で表わされる化合物と、一般式



で表わされる化合物とを反応させることを特徴と

する、一般式

以下余白

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 52-14776

④公開日 昭52.(1977) 2. 3

②特願昭 50-89539

②出願日 昭50.(1975) 7. 21

審査請求 未請求 (全5頁)

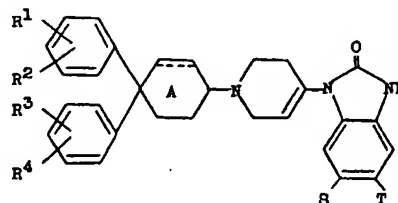
庁内整理番号 5921 44
 7169 44 5921 44
 6617 44 5921 44
 5921 44 5921 44

⑤2日本分類

16 E431.1
 30 G133.31
 30 H111
 30 H111.5
 30 H123.5
 30 H321.31
 30 H321.5

⑤1 Int.Cl²

C07D401/04//
 A61K 31/44
 (C07D401/04
 C07D211/58
 C07D235/26)



で表わされる化合物並びにその製造法。

上記式中、 R^1, R^2, R^3, R^4 は同一または異な
 つて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低
 級アルキル、低級アルコキシ、水酸基、メチレン
 ジオキシを示す。

環Aの点線は、この部分が二重結合を形成してい
てもよいことを示す。

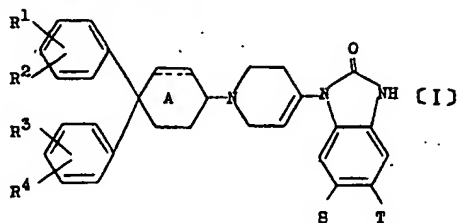
S, Tは同一または異なつて、水素、ハロゲン、
 トリフルオロメチル、低級アルキルを示す。Zは
 反応性活性エステル基を示す。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痙

作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し、

医薬として有用な、一般式〔I〕



〔式中の R^1, R^2, R^3, R^4 は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級アルコキシ、水酸基、メチレンジオキシを、 B, T は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキルを示す。

環Aの点線は、この部分が二重結合を形成していてもよいことを示す。〕

で表わされる新規なシクロヘキササン誘導体および医薬的に許容しうるそれらの塩の製造法に関するものである。

- 3 -

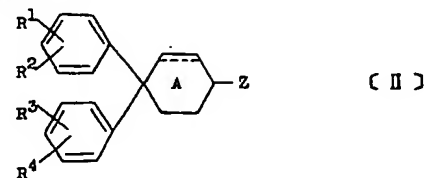
で表わされる化合物とを反応させることにより製造される。

反応は、適当かつ不活性な希釈剤の存在下、または不存在下に実施されうるが、好ましくは、希釈剤を使用するのが良い。希釈剤としてメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)、N-メチルピロリドンなどの非プロトン性極性溶媒などが

- 5 -

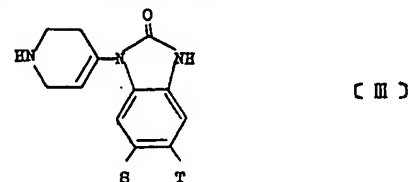
本発明によれば、前記一般式〔I〕の化合物は、

一般式〔II〕



〔式中の R^1, R^2, R^3, R^4 および環Aの点線は前記のものと同義であり、Zは反応性活性エステル基、たとえば、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ、パラトリルスルホニルオキシなどの有機スルホニルオキシを示す。〕

で表わされる化合物と一般式〔III〕



〔式中の B, T は前記のものと同義である。〕

- 4 -

使用されうる。更に反応を円滑にするため、副生する酸を除去するために適当な脱酸剤を使用するのが好ましい。脱酸剤として、無機塩基、有機塩基のいずれも使用することが出来る。無機塩基として、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが使用される。有機塩基として、アルカリ金属アルコキシド、たとえば、ソジウムメチラート、ソジウムエチラート、ソジウムターシャリーブチレート、ポタシウムターシャリーブチレートなど、酢酸ソーダ、酢酸カリ、トリエチルアミン、ピリジンなどが使用される。反応温度は10~200℃で、一般に希釈剤を使用しないと100~200℃の高温になる。反応時間は、使用する希釈剤、反応温度によつて異なるが、

- 6 -

30分～72時間である。好適には、40～60℃

で0.5～72時間である。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物において、環Aがシクロヘキセン環である場合には、不整炭素が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により光学活性体に分割することが出来る。

上記方法で、製造された一般式〔I〕の塩基は医薬的に許容されうる酸付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸類およびマレイン酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸などの有機酸類から適宜選択することが出来る。四級塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、メチルアイオダイド、エチルプロマイドなどがあげられる。

— 7 —

これを塩基にもどすと固化する。アセトン—メタノールの混合溶媒より再結晶すれば、融点200～202℃の新規化合物1, 1-ビス(4-フルオロフェニル)—4-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)—1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン]シクロ-2-ヘキセンが白色結晶として得られる。

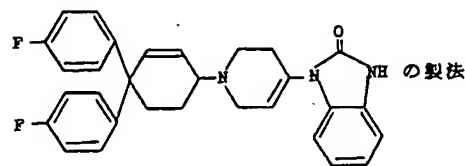
尚、原料として使用した4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセニルクロライドは新規化合物であり、以下のようにして調製する。

4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセノン(沸点170～180℃/0.2～0.3mmHg、融点67～68℃)5.7gをメタノール50mlに溶かし、水冷攪拌下、ソディウムボロヒドリッド0.8gを少量ずつ加えていく。その後室温にて2時間攪拌し、

以下実施例をあげて本発明の製造法を具体的に

説明する。

実施例1.



4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセニルクロライド6.1g、4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)—1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン4.4g、炭酸カリウム3.3g、ジメチルホルムアミド50mlの混合物を、55～60℃で4時間攪拌する。水にあげ、クロロホルムにて抽出し、水洗後、芒硝乾燥する。溶媒留去後、得られた油を、シリカゲルカラムクロマト(展開溶媒クロロホルム—メタノール(9:1))で分離精製する。精製物を常法により塩酸塩とし、

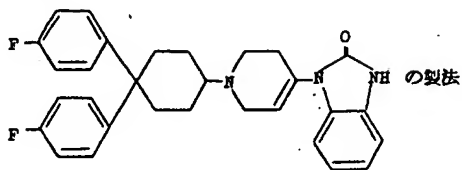
— 8 —

減圧下メタノールを留去する。残査に水を加え、クロロホルム抽出し、常法処理後、得られた油を一夜放置すると固化する。これをヘキサン—イソプロピルエーテルから再結晶すれば、融点65～67℃の新規化合物4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセノールが白色結晶として得られる。次いで五塩化リン5gをベンゼン20mlに懸濁させた溶液を室温にて攪拌下、4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロ-2-ヘキセノール6gをベンゼン20mlに溶かした溶液を徐々に滴加する。全量滴加後、4時間室温にて攪拌し、次いで、これを氷水中にあげる。ベンゼンにて抽出し、水洗、芒硝乾燥後、溶媒留去する。得られた油をヘキサン—石油エーテルから結晶化させ、この溶媒にて再結晶すれば、融点39～42℃の新規化合物4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)

ル)シクロ-2-ヘキサニルクロライドが白色結

品として得られる。

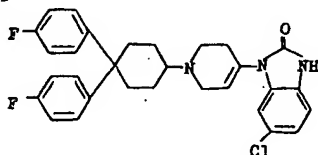
実施例 2



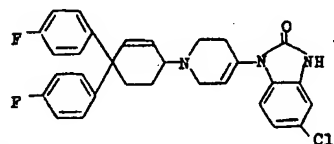
4,4-ビス(4-フルオロフェニル)シクロヘキサノール・トシレート 17.7g、4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン 8.6g、炭酸カリウム 5.6g、ジメチルホルムアミド 100ml の混合物を 65~70℃にて 8 時間攪拌する。水にあげ、クロロホルムにて抽出し、常法処理後、得られた油をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒クロロホルム-メタノール(9:1))で分離精製する。得られた精製物(結晶)をメタノール-クロロホル

- 11 -

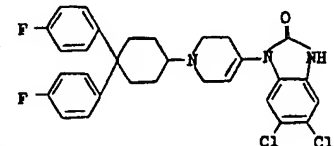
(III)



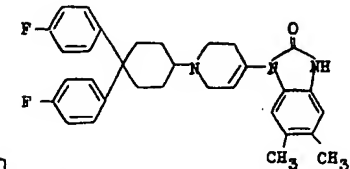
(IV)



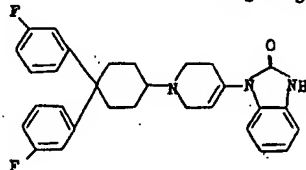
(V)



(VI)



(VII)



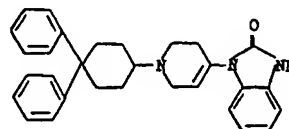
- 13 -

ムの混合溶媒から再結晶すれば、融点 235~

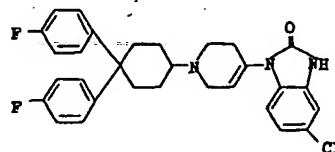
238℃の新規化合物 1, 1-ビス(4-フルオロフェニル)-4-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン]シクロヘキサノールが白色結晶として得られる。

実施例 1, 2 と同様にして、たとえば次の化合物を製造することが出来る。

(I)

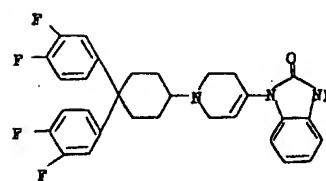


(II)

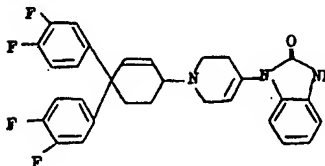


- 12 -

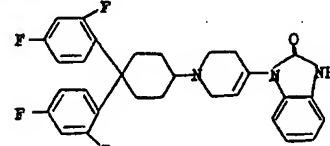
(VIII)



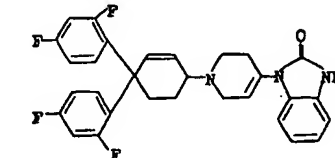
(IX)



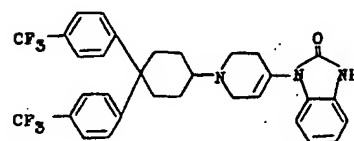
(X)



(XI)

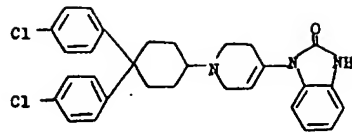


(XII)

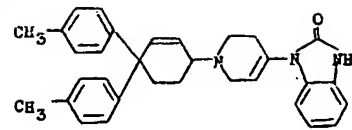


- 14 -

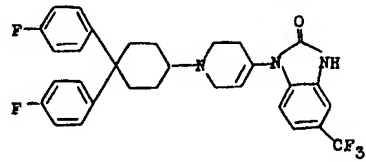
(XIII)



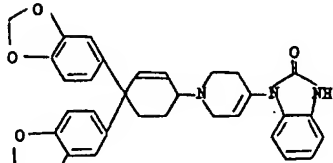
(XIV)



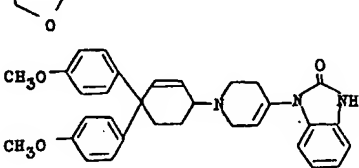
(XV)



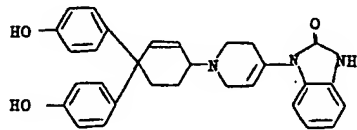
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



代理人 弁理士 高宮 敏



- 15 -

- 16 -

6. 前記以外の発明者

住所 ^{ナカシマカサ} 大分県中津市中央町2丁目5の20

氏名 有 田 雅 文

住所 ^{ナカシマカサ} 大分県中津市菅夫深町172の19

氏名 浜 崎 俊 男

住所 ^{ナカシマカサ} 大分県中津市大字万田566番地の7

氏名 津 田 登 身

住所 ^{ナカシマカサ} 福岡県筑上郡吉富町大字広津1336

氏名 坂 本 繁 徳